Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. G e r l a c h

DIE ABHÄNGIGKEIT DER ABKÜHLUNG DES LEBENDEN KANINCHENHIRNS VOM BLUTDRUCK

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karsten H a n s e n
aus Oranienburg

Würzburg 1967

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. G e r l a c h

DIE ABHÄNGIGKEIT DER ABKÜHLUNG DES LEBENDEN KANINCHENHIRNS VOM BLUTDRUCK

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karsten H a n s e n
aus Oranienburg

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. J. G e r l a c h

Tag der Promotion: 17. 11. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Anatomische, physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen	
	1. Anatomie der arteriellen Hirngefäße	1
	2. Physiologie und Pathophysiologie der Gehirndurchblutung und die Faktoren, die dieselbe beeinflussen.	3
III.	Material und Methodik	8
IV.	Ergebnisse	13
V.	Diskussion	17
VI.	Zusammenfassung	21
VII.	Literaturverzeichnis	22
VIII.	Tabellen	24

UNIV.
LEIDEN

I. Einleitung

In vorausgegangenen Versuchsreihen wurde die Wirkung der Abkühlung bis zu tiefen Temperaturen auf verschiedenartige Flüssigkeiten und auf menschliche Gewebe in vitro mittels der Cooper'schen Kältesonde geprüft. In weiteren Untersuchungen soll zunächst die Modifikation der Kälteauswirkung in vivo durch das lebende Gewebe studiert werden, bevor umgekehrt die Veränderungen des Gewebes, also die Kälteeffekte auf das Gewebe, über die schon zahlreiche Erfahrungen vorliegen, in weiteren Einzelheiten erforscht werden. In der ersten Arbeit dieser Reihe ließ sich feststellen, daß eine Verminderung der Gewebsdurchblutung durch Gefäßunterbrechungen zu einer verstärkten Kälteauswirkung führt. In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß von Blutdrucksteigerung auf die Kälteauswirkung experimentell geprüft.

II. Anatomische, physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen

1. Anatomie der arteriellen Hirngefäße

Zum menschlichen Gehirn treten vier große Arterien, die beiden Aa. carotides internæ und die beiden Aa. vertebrales. Es stehen sowohl die gleichnamigen Arterien beider Seiten als auch die A. carotis interna und die A. vertebralis der gleichen Seite durch starke Anastomosen, den Circulus arteriosus Willisi, an der Hinterbasis miteinander in Verbindung. So besteht die Möglichkeit der Versor-

gung einer Hirnhälfte durch die kontralaterale A. carotis und A. vertebralis, d. h. durch "Cross-flow".

Es ist aber der Circulus arteriosus Willisi nicht in allen Fällen ideal symmetrisch angelegt und DANDY fand beim Menschen nur in etwa 50 % der Fälle eine Gefäßgleichgewichtslage am basalen Hirnarterienkranz.

Es gibt noch weitere Anastomosen von einer Hemisphäre zur anderen, z. B. die arterielle Verbindung über den Balken. Auch innerhalb einer Gehirnhälfte gibt es Kollateralen, wie z. B. zwischen der A. choroidea und der choroidea post. oder die Anastomosen zwischen A. cerebralis anterior und der A. cerebralis media, als sogenannte meningeale Anastomosen.

Bei den übrigen Säugetieren verhalten sich die Hirngefäße ähnlich, jedoch nicht gleich. So fehlt z. B. bei den Nagern eine A. communicans anterior und die Aa. vertebrales spielen für die Speisung des Großhirns eine wichtigere Rolle als beim Menschen. Beide Großhirnhälften sind in der Blutversorgung weitgehend voneinander unabhängig, anders als beim Menschen. Daher dürfen einerseits aus tierexperimentellen Untersuchungen über die Hirndurchblutung schon aus anatomischen Gründen nicht ohne weiteres auf den Menschen Schlüsse gezogen werden, andererseits läßt sich z. B. am Kaninchen die Durchblutung beider Großhirnhälften isoliert beeinflussen.

2. Physiologie und Pathophysiologie der Gehirndurchblutung und Faktoren, die dieselbe beeinflussen.

a) Physikalische Vorbemerkung:

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz gibt an, welche Größen die Durchströmung einer Flüssigkeit durch ein Röhrensystem, also die Durchblutung eines Organes, beeinflussen.

Teilt sich ein großes Rohr in viele kleine auf, eine Arterie in viele Kapillaren, so müßte der größere Querschnitt des Kapillargebietes eigentlich widerstandsmindernd sein. Die starke Zunahme der Wandfläche läßt aber die Reibungswiderstände viel stärker anwachsen, d. h. die Adhäsion an der Gefäßwand wird stärker.

Aber auch die Viskosität einer Flüssigkeit, d. h. die Kohäsion der Teilchen, wird durch die zu durchströmende Gefäßweite bestimmt, denn in engen Röhren, hier also in den Kapillaren, findet eine laminare Strömung statt, da der axiale Strom viel schneller fließt als der randständige. Dadurch entstehen Reibungswiderstände, die sich mit dem Radius r^4 ändern, so daß kleinste Weiteänderungen eines Gefäßes größte Widerstandsänderungen bewirken.

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz, in seiner Formel ausgedrückt, lautet:

$$\frac{v}{t} = \frac{p \cdot r^4}{l} \cdot K$$

Die durch eine Kapillare in einer bestimmten Zeit (t) hindurchfließende Flüssigkeitsmenge (v) ist um so

größer, je größer der Druck (p) ist, um so größer, je weiter das Gefäß (r^4) ist, um so größer, je kürzer die Kapillare (l) und sie ist abhängig von der Viskosität (Konstante K) der Flüssigkeit.

Da dieses Gesetz nur für starrwandige Kapillaren gilt, kommt auf Grund der Elastizität der Gefäßbahn noch eine Abnahme des Strömungswiderstandes infolge Druckdehnung des Rohres hinzu.

b) Geschichtliches:

Bis vor ca. 30 Jahren wurde die Gehirndurchblutung für rein passiv angenommen und die Monroe-Kelley-Doktrin besagte, daß die zirkulierende Blutmenge im Gehirn von der umgebenden Gehirnmasse und von der Menge des Liquors abhängig sei. Die feste Schädelkapsel ließe eine Veränderung des einen Faktors nicht zu, ohne daß die beiden anderen Faktoren nicht auch verändert würden.

Erst mit Hilfe der genaueren Stickoxydulmethode, besonders in der von KETY und SCHMIDT entwickelten Form zur Messung der Gehirndurchblutung, konnte eine Änderung dieser Ansicht eintreten.

KETY und SCHMIDT ließen ein N_2O - O_2- Gemisch einatmen und maßen die arteriovenöse Differenz in der Zeiteinheit von 10 min. Je höher die Durchblutung des Gehirns ist, desto eher stellt sich ein Gleichgewicht an N_2O-Gehalt im arteriellen Blut und im Gehirngewebe ein, d. h. desto geringer ist die arteriovenöse Differenz in der Zeiteinheit.

Auf diese Weise wurden mehrere Faktoren herausgefunden, die die Regulation der Gehirndurchblutung beeinflussen und M. und D. SCHNEIDER, NOELL, OPITZ, GÄNSHIRT, TÖNNIS fanden, daß das Gehirn seine Blutversorgung in weiten Grenzen autonom regeln kann.

c) Einfluß des arteriellen Blutdruckes auf die Gehirndurchblutung:

Im Bereich der Eukapnie, wenn P_{CO_2} und P_{O_2} in der Norm liegen, nimmt physiologischerweise die Gehirndurchblutung fast linear mit steigendem Blutdruck zu (M. SCHNEIDER). Besteht dagegen eine Hochdruckkrankheit, so kommt es zu einer reflektorischen Engerstellung der präkapillaren Strombahn, so daß keine Mehrdurchblutung eintritt (BROBEIL, HÄRTER, HERRMANN, KRAMER). Sinkt der Blutdruck unter den kritischen Wert von 70 mm Hg, so fällt die Durchblutung langsamer ab, d. h. es setzt eine neurovegetative Regulation ein, die bei einsetzendem Sauerstoffmangel in zunehmendem Maße die Gefäße dilatiert. Dieser Mechanismus kann aber letztlich eine Gehirnzellschädigung nicht vermeiden.

d) Einfluß von Co_2 und O_2:

Normalerweise bedeutet eine Senkung des P_{Co_2} eine Gefäßverengerung, während eine Vermehrung von Co_2 im strömenden Blut eine reflektorische, d. h. lokal-chemische, Gefäßerweiterung und Anregung des Vasomotorenzentrums bewirkt. Damit wird dem Gehirn bis zuletzt aller verfügbare Sauerstoff zugeführt, denn im Körper-Muskel-Bereich bedeutet eine Erhöhung von Co_2 eine nervös ausgelöste Vasokonstriktion.

Steigt unter pathologischen Bedingungen der Co_2-Gehalt noch stärker an und ist die O_2-Spannung herabgesetzt, so wird die Gehirndurchblutung jetzt vom sinkenden Sauerstoffdruck gesteuert. Dies bedeutet, daß die dilatierende Wirkung des Co_2 verhältnismäßig geringer wird gegenüber der dilatierenden Wirkung des O_2. Bis hinunter zu einer Spannung von 19 mm Hg übt der Sauerstoff diese "Notfallregulation" aus, obwohl trotz der weit dilatierten Gefäße zu diesem Zeitpunkt schon erhebliche Schäden der Gehirnfunktion eingetreten sind (M. SCHNEIDER).

e) Autonomie der Hirngefäße:

Bei zu plötzlichem und zu starkem Blutdruckanstieg kann es zu reaktiven Spasmen der Gehirngefäße kommen. Nach vorhergehender Gefäßdehnung verengt die glatte Gefäßmuskulatur das Lumen der Gehirngefäße, wobei dies als eine lokale Reizantwort aufzufassen ist. Trotz des erhöhten Blutdruckes bleibt also die Blutdurchströmung gleich oder kann sogar absinken.

f) Einfluß der Vasomotorik auf die Gehirndurchblutung:

Unter physiologischen Bedingungen spielt die Vasomotorik eine untergeordnete Rolle (M. SCHNEIDER, GÄNSHIRT). Unter pathologischen Gegebenheiten jedoch wird die Gefäßweite nervös reguliert. M. und D. SCHNEIDER konnten z. B. im Tierversuch bei einer Halsmarksympathikusreizung eine Engerstellung, bei einer Parasympathikusreizung eine Weiterstellung der Gehirngefäße nachweisen.

g) Einfluß des zur Blutdruckerhöhung applizierten Adrenalin auf die Gehirndurchblutung.

In physiologischen Dosen ist Adrenalin keine blutdrucksteigernde Substanz, sondern es regelt die Blutverteilung und mobilisiert die Blutdepots. Adrenalin bewirkt eine kollaterale Vasokonstriktion, d. h. eine Blutverschiebung vom ruhenden zum arbeitenden Muskel hin (M. SCHNEIDER).

Ähnlich wie die Coronargefäße erweitert und durchblutet werden - positive chronotrope und positive inotrope Wirkung am Herzen -, so ist dieser Adrenalineffekt auch an den Hirngefäßen zu beobachten (K. MØLLER).

Da Adrenalin und Noradrenalin rasch in der Leber abgebaut werden, kommt es nach i.v. - Injektionen unphysiologisch hoher Dosen zu einem plötzlichen, aber nur wenige Minuten anhaltenden Blutdruckanstieg. Dagegen kann durch kontinuierliche intravenöse Gabe von Adrenalin der Blutdruck über lange Zeit auf einem willkürlich erhöhten Niveau gehalten werden (K. MØLLER).

Obwohl die Gehirngefäße nur wenig auf vasomotorische Reize ansprechen, d. h. mit geringen Schwankungen ihre weite Lichtung, besonders auf Adrenalingabe, bewahren, kommt es doch bei Vasokonstriktion des übrigen Organismus in Herz und Gehirn zu einer "sekundären" Mehrdurchblutung bei Blutdrucksteigerung.

"Die Gefäße des Gehirns werden nur wenig durch Adrenalin verändert, so daß es nur bei Blutdrucksteigerung druckpassiv zu einer kurzfristigen Erhöhung der Hirndurchblutung kommt", während "die Blutgefäße des Gehirns nach

Noradrenalin verengt werden, so daß bei gleichzeitig gesteigertem Blutdruck die Hirndurchblutung gleichbleibt" (KUSCHINSKY/LÜLLMANN).

III. Material und Methodik

An 28 Kaninchen wurden
1.) je 28 Abkühlungsversuche und
2.) je 28 Blutdrucksteigerungsversuche durchgeführt.
Zur Blutdrucksteigerung wurde bei 23 Versuchstieren Adrenalin, bei 5 Noradrenalin verwandt.

Hinzu kommen Vorversuche an 9 Tieren, es kamen 3 Kaninchen während des Versuches ad exitum. Insgesamt wurden also 40 Versuchstiere verwandt.

Als Kältequelle wurde das mit flüssigem Stickstoff gefüllte Cooper'sche Gerät benutzt. Eine auswechselbare Kältesonde, eine hat einen Durchmesser von 3 mm, die andere einen von 5 mm, ist an einem 1 1/2 Meter langem Zuführungskabel frei beweglich. Am Gerät können Temperaturen von 0° - 150° C eingestellt und appliziert werden.

Um möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde bei jedem Einzelversuch unter gleichen Bedingungen vorgegangen:
1. 1 ml Adrenalin 1:10 000
2. 1 ml Liquemin® i.v.
3. jeder Versuch wurde im Toleranzstadium (Hyperkapnie),
4. bei möglichst gleicher Blutdruckerhöhung und
5. bei gleicher Lokalisation des Sondeneinstiches in das Gehirngewebe durchgeführt.

Versuchsvorbereitung:

Als Narkoticum wurde Urethan (20 %) verwandt, 5 - 8 ml/kg KG. Von der Gesamtmenge wurde 2/3 intramuskulär, das letzte Drittel intraperitoneal gegeben. Auf diese Weise konnte die Kreislaufeinwirkung durch Urethan fast ausgeschaltet werden. Nach genügend langer Einwirkungszeit, meist zwischen einer halben und einer Stunde, zeigten die Cornealreflexe und die engen Pupillen, auch die wieder ruhiger und tiefer gewordene Atmung das erreichte Toleranzstadium an. In der Wartezeit konnte das Versuchstier am Schädeldach und an der Stelle der A. carotis communicans rasiert werden. Bei vollständig eingetretener Narkose wurde das Kaninchen auf den Op-Tisch (Stölting) aufgelegt, am knöchernen äußeren Gehörgang und an den Schneidezähnen fixiert, um bei jeder Bohrung in den fortlaufenden Versuchen die gleiche Lokalisation an der Schädeldecke wieder erreichen zu können. Der Bohrer wurde stets 5 mm hinter der Kranznaht und 5 mm rechts, bzw. links der Pfeilnaht angesetzt. Mit der Luer'schen Knochenzange wurden die vorgebohrten Löcher erweitert, um ausreichenden Platz für das Einlegen der Cooper'schen Sonde zu haben.

Beim Eröffnen des Schädeldaches wurde stets die Sutura sagittalis verschont, um Blutungen aus dem Sinus sagittalis superior zu vermeiden.

Hiernach folgte die Carotisgefäßfreilegung zum Anschließen an das mit Quecksilber gefüllte U-Rohr zwecks blutiger Blutdruckmessung.

Zu diesem Zeitpunkt wurde 1 ml Liquemin® in die Ohrvene injiziert, um Thrombenbildung im Gefäßsystem und im Verbindungsschlauch zum Manometer zu verhindern.

Nach dieser Injektion wurde die Kanüle in der Ohrvene belassen, um später hierdurch das blutdrucksteigernde Mittel ohne Zeitverlust applizieren zu können.

Die freigelegte A. carotis communicans wurde an distaler Seite unterbunden und eine Kanüle in das Gefäß eingebunden. Die Verbindung zwischen dieser Kanüle und dem Hg-Manometer wurde durch ein Infusionsschlauch-System hergestellt. Es konnte jetzt der unbeeinflußte Ausgangsblutdruck abgelesen werden.

Um die Mikrogefäße im Hirnmantel so lange wie möglich zu schonen, wurde erst zu diesem Zeitpunkt die Dura mater an beiden Schädeldachöffnungen mittels Scherenschlag eröffnet.

Damit begann die Abkühlung mit der Cooper-Sonde: Nach Temperatureinstellung am Gerät wurde die Sonde, zuerst an der linken Gehirnhälfte, 5 mm in das Gehirngewebe eingeschoben und mit einer Haltevorrichtung fixiert. Mittels Stoppuhr wurde die Zeit, die das Gerät bis zur Erreichung der eingestellten Temperatur brauchte festgehalten und auch die Zeit abgelesen, wie lange die Sonde insgesamt im Hirngewebe belassen werden sollte.

Nach abgelaufener Zeit wurde die Sonde vorsichtig aus dem Gehirngewebe herausgelöst, um die aus Hirnsubstanz gebildete Eiskugel sofort auf Millimeter-Papier fotografieren und mit der Schublehre zum Vergleich nachmessen zu können. Nun erfolgte Eröffnung der Dura mater auf der Gegenseite und Einlegung der Sonde in diese Öffnung, bei abgestelltem Gerät.

Durch die in der Ohrvene belassene heparinisierte Kanüle wurde jetzt 1 ml 1:10000 Adrenalin langsam und kontinuierlich injiziert, bis ein arterieller Druckanstieg im Mittel um 55 mm Hg beobachtet werden konnte.

Nun erst wurde die Sonde, diesmal in die rechte Öffnung, eingeführt, wobei eine Hilfsperson den Blutdruck beobachtete, um gegebenenfalls durch weitere Injektion von Adrenalin ein Absinken zu verhindern.

Bei gleicher Temperatureinstellung und nach gleicher Belassungszeit im Gehirn wurde Sonde mitsamt der an ihr gebildeten Eiskugel herausgezogen und ebenfalls auf Millimeter-Papier fotografiert. Sodann erfolgte wieder Nachmessen mit der Schublehre.

Einige Male wurdenauch andere Gefäße für den Anschluß an das Blutdruckmeßgerät gewählt, um zu erkennen, wie die Gehirndurchblutung sich verändert, wenn eine A. carotis communicans für die Versorgung fehlt. Wurde beispielsweise die A. femoralis an das Hg-Manometer angeschlossen, so konnte festgestellt werden, daß kein wesentlicher Unterschied im Ergebnis des Kälteversuchs auftrat.

Um die Wirkung auf die Gehirndurchblutung von Adrenalin und Noradrenalin vergleichen zu können, wurde 5 Kaninchen, bei sonst gleichen Versuchsbedingungen, 1 ml Noradrenalin (Arterenol ®) i.v. injiziert.

Es wurden 5 Versuchsreihen durchgeführt:

1. Vergleich der Gehirndurchblutung bei
   a) unbeeinflußtem Blutdruck und
   b) erhöhtem Blutdruck (mittels 1 ml Adrenalin i.m.).

   Abkühlungszeit: 1 Minute
   Sondendurchmesser: 3 mm

   Hierbei wurden die Verhältnisse bei intramuskulärer Gabe von Adrenalin überprüft, die kleine Cooper-Sonde von 3 mm Ø wurde jeweils 1 min. im Gehirngewebe belassen. Es wurden Temperaturen von -30° C bis -70° C durchgeprüft. Bei -30° C mußte begonnen werden, da bei dieser Temperatur an der 3 mm - Normalsonde gerade ein Eisbelag zu erkennen und meßbar war.

2. Vergleich der Gehirndurchblutung bei
   a) unbeeinflußtem Blutdruck und zwischen
   b) erhöhtem Blutdruck (1 ml Adrenalin i.m.).

   Abkühlungszeit: 1/2 Minute
   Sondendurchmesser: 3 mm

3. Vergleich der Gehirndurchblutung bei
   a) unbeeinflußtem Blutdruck und zwischen
   b) erhöhtem Blutdruck (1 ml Adrenalin i.v.).

   Abkühlungszeit: 1 Minute
   Sondendurchmesser: 3 mm

4. Vergleich der Gehirndurchblutung bei
   a) unbeeinflußtem Blutdruck und zwischen
   b) erhöhtem Blutdruck (1 ml Adrenalin i.v.).

   Abkühlungszeit: 1 Minute
   Sondendurchmesser: 5 mm

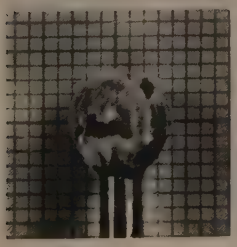
5. Vergleich der Gehirndurchblutung bei
   a) unbeeinflußtem Blutdruck und zwischen
   b) erhöhtem Blutdruck (1 ml Nor-Adrenalin i.v.).

   Abkühlungszeit: 1 Minute
   Sondendurchmesser: 3 mm

IV. Ergebnisse

1.) Erste Versuchsreihe (Alle Angaben der Kugeldurchmesser sind nach Schublehrenmessung gemacht).

Bei einer durchschnittlichen Blutdruckerhöhung von 35 mm Hg war ein Kleinerwerden der Eiskugel gegenüber der Messung bei unbeeinflußtem Blutdruck um durchschnittlich 0,35 mm festzustellen (siehe graphische Darstellung Nr. 1 und Tabelle 1).



Beispielsweise zeigte die Sondeneiskugel bei einer Sondentemperatur von - 60° C und einem unverändertem, mittleren arteriellem Blutdruck von 90 mm Hg einen Durchmesser von 7,2 mm.

Mittels Adrenalininjektion intramuskulär wurde der mittlere, arterielle Blutdruck auf 110 mm Hg erhöht, wobei der Durchmesser der Sondeneiskugel 6,4 mm beträgt.

2.) Zweite Versuchsreihe:

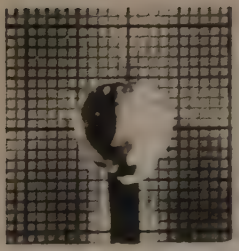
Eine Blutdruckerhöhung von durchschnittlich 50 mm Hg gegenuber dem Ausgangsblutdruck ließ die Eiskugel im Durchschnitt 0,4 mm kleiner werden.

Bei einer Sondentemperatur von - 50° C ergibt sich bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von 75 mm Hg eine Sondeneiskugel von 6,5 mm.

Bei einem durch Adrenalin intramuskulär erhöhten Blutdruck von 145 mm Hg. bei ebenfalls - 50° C Sondentemperatur, hat die Eiskugel einen ∅ von 5.7 mm. d. h. sie ist 0,8 mm kleiner geworden.
(Siehe graphische Darstellung Nr. 2 und Tabelle 2)

3.) In der dritten Versuchsreihe wurden die Werte nach intravenöser Gabe von 1 ml 1:10000 Adrenalin (10-fache Verdünnung) überprüft. Mittels Injektion in die Ohrvene ließ sich der Blutdruckanstieg ziemlich genau kontrollieren, obwohl der Ausgangsblutdruck bei den oftmals sehr jungen und schwachen Kaninchen manchmal nicht den kritischen Wert von 70 mm Hg erreichte. Eine Blutdruckerhöhung um 45 mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck ließ die Eiskugel um durchschnittlich 0,6 mm kleiner werden.
z.B.

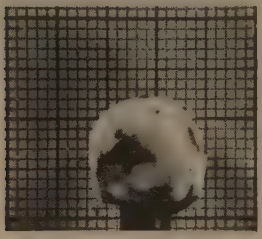
Sondentemperatur: - 120° C
Ausgangsblutdruck: 110 mm Hg
Eiskugel ⌀ : 10,2 mm



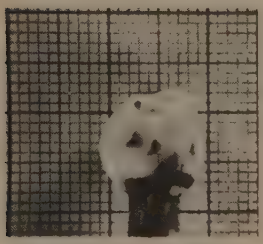
Sondentemperatur: - 120° C
i.v. erhöhter Blutdruck: 160 mm Hg
Eiskugel ⌀ : 9,7 mm

(Graphische Darstellung Nr. 3 und Tabelle 3)

4.) In der vierten Versuchsreihe wurden bei i.v.-Gabe von 1 ml Adrenalin mit der 5 mm-Sonde folgende Werte erzielt: Eine Blutdruckerhöhung um im Schnitt 55 mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck ließ die Eiskugel um durchschnittlich 1 mm kleiner werden.



Bei einer Sondentemperatur von - 70° C ergibt sich bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von 70 mm Hg eine Sondeneiskugel von 11,7 mm.



Wird der Blutdruck durch i.v. Adrenalingabe auf 105 mm Hg erhöht, bei ebenfalls - 70° C, so verringert sich der Durchmesser der Eiskugel auf 10,9 mm.

(Siehe graphische Darstellung Nr. 4 und Tabelle 4)

5.) In der letzten Versuchsreihe wurde im Gegensatz zu den vorhergehenden 1 ml Nor-adrenalin appliziert, nach intravenöser Gabe wurden mit der 3 mm-Sonde folgende Werte erzielt: Wurde der Blutdruck gegenüber seinem Ausgangsniveau erhöht, hier durchschnittlich um 35 mm Hg, so behielt die Eiskugel ihren gleichen Durchmesser (± 0,1 mm). (Siehe Tabelle 5)

V. Diskussion

In der ersten Versuchsreihe wurde das Adrenalin in zwei bis drei Depots intramuskulär injiziert. Es zeigte sich aber bald, daß die muskuläre Resorption schlecht zu kontrollieren war und daß die Blutdruckwerte trotz gleicher Ausgangshöhe verschieden stark anstiegen. Damit wurden die Ergebnisse dieser Versuchsreihe schlecht reproduzierbar, ebenso, wie die Ergebnisse der zweiten Reihe, in der nur die Sondenbelassungszeit im Gehirngewebe variiert war.

Ob die A. carotis oder die A. femoralis an das Hg-Manometer angeschlossen wurde, blieb sich im Ergebnis bei vergleichenden Versuchen gleich. Dies deutet darauf hin, daß der Ausfall der A. carotis communicans durch die anderen zuführenden Gefäße kompensiert werden kann. Hinzu kommt, daß beim Kaninchen, wie auch bei der Katze, die A. vertebralis die Hauptversorgung übernimmt und so der Ausfall einer Carotis unmerklich von dorsal ausgeglichen werden kann. Zudem wäre nach Carotisunterbrechung der gegenteilige Effekt, eine Vergrößerung der Eiskugel, zu erwarten.

Auch wurde mit der Cooper-Sonde möglichst weit hinter der Kranznaht in das Hirngewebe eingegangen, um so in das Versorgungsgebiet der Vertebralen und der A. basilaris zu gelangen. Dort waren auch günstige Bedingungen für das Einlegen der Sonde, weil im hinteren Abschnitt der Hirnmantel eine größere Dicke aufweist.

Bei vorausgehenden Versuchen hatte es sich herausgestellt, daß die Vereisungen an der Sonde kugelförmig sind, auch im lebenden Gewebe. Die Bedingung hierfür ist nur,

daß sich die Sonde überall in homogenem Gewebe befindet, was am Gehirn des Kaninchens am besten für das Gebiet kurz hinter der Kranznaht zutrifft. Geht man mit der Sonde nicht tiefer als 5 - 8 mm in das Hirngewebe ein, so besteht keine Gefahr, in das Ventrikelgebiet vorzustoßen. Zu diesem Zweck war die Sonde markiert worden. Die Gefäße vom äußeren Teil des Hirnmantels bis hinein zum Corpus callosum sind so feinverzweigt, daß kaum einmal eine Seite der Vereisungskugel mehr "versorgt" wird und es also sehr selten zu Abweichungen von der Kugelform kommt. Eine solche Abweichung entsteht leichter, wenn man bei besonders tiefen Temperaturen, die ja eine große Vereisungskugel erzeugen, das Os parietale oder Os temporale von innen tangiert. War die Dura bei Versuchsbeginn weit genug eröffnet worden, dann konnte die Vereisungskugel an der Sonde mühelos vom umgebenden Gewebe abgelöst werden und die Idealform der Kugel war meist erreicht, so daß deren Durchmesser vom photographischen Bild abgelesen werden kann.

Die Größe der Eiskugel ist umgekehrt proportional dem Blutdruck. Dies wird besonders deutlich bei so krassen Blutdruckerhöhungen, wie sie in der graphischen Darstellung Nr. 3 bei dem Versuch von - 60° C gefunden werden. Wie schon bei den Ergebnissen mitgeteilt, wurde die Eiskugel um 1,6 mm kleiner als der Blutdruck um 75 mm Hg über den Ausgangswert stieg.

Die vierte Versuchsreihe wurde mit der grösseren, der 5 mm-Sonde durchgeführt, um so einen größeren Kälteherd zu setzen und um zu erfahren, wie sich der Kälteabtransport durch den Kreislauf bei größeren Eiskugeln verhält. Die Oberfläche einer Kugel wächst mit dem Quadrat des Radius ($O = \pi r^2$), d. h. bei der größeren

Eiskugeloberfläche der 5 mm-Sonde mußte auch der Kälteabtransport durch den Organismus quadratisch zunehmen - natürlich nur bis zu einer verträglichen Kugelgröße hin. Bei der kleinen 3 mm-Sonde wurde die Eiskugel bei einer durchschnittlichen Blutdruckerhöhung von 50 mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck um 0,4 mm im Mittel kleiner. Bei der 5 mm-Sonde (also der um 2/3 mal größeren) betrug die durchschnittliche Kugelverkleinerung 1,15 mm bei einer Blutdruckerhöhung von ebenfalls 50 mm Hg. Mit der Größenzunahme des Vereisungsherdes wächst also auch der Kälteabtransport durch das umliegende Gefäß-Gewebe-System nahezu quadratisch an.

Vergleicht man die graphischen Darstellungen Nr. 3 und 4, so wird der größere Kälteabtransport bei gleichen Sondentemperaturen, nur bewirkt durch den unterschiedlichen Sondendurchmesser, deutlich.

Verfolgte man nach Beendigung des Versuches den Blutdruckverlauf des Versuchstieres weiter und setzte man beispielsweise bei 20 mm Hg (kurz vor Exitus) noch einen Kälteherd im Gehirn, so war die Eiskugel meist noch verhältnismäßig klein, d. h. die Gehirndurchblutung und damit der Kälteabtransport waren bis zuletzt relativ stark. Diese "Notfallfunktion" des Gehirns beruht wohl, wie anfangs ausgeführt, auf einer reaktiven Weiterstellung der Gefäße bei einer Zunahme von P_{CO_2}.

Im Tierexperiment wird das Blut ungerinnbar gemacht durch intravenöse Injektion von 100 IE Heparin (Liquemin®), das entspricht ca. 1 mg/kg KG (K. MØLLER). Heparin verhindert die Bildung von Thromboplastin, so daß Verletzungen der Gefäßbahn, wie sie beim Eingehen der Blutdruckkanüle in die A. carotis communicans gesetzt wurden,

nicht zur Bildung von Thrombin führen. Außerdem aber verringert Reparin die Viscosität des strömenden Blutes, d. h. es resultiert eine geringere Reibung an den Gefäßwänden, damit wird auch der Druckverlust im peripheren Kreislauf kleiner (N. SCHNEIDER).

Da bei den vorstehenden Versuchen jedes Tier 1 ml Liquemin® bekam und damit jedesmal die gleichen Bedingungen herrschten, wird man die herabgesetzte Viscosität und die dadurch bedingte raschere Blutzirkulation im Gehirn vernachlässigen können.

Statt Adrenalin wurde in der 5. Versuchsreihe Noradrenalin injiziert. Damit konnte die Auswirkung dieser beiden Pharmaka auf die Gehirndurchblutung am Ergebnis der Kugelgröße abgelesen werden. Bei erhöhtem Blutdruck blieb die Sondeneiskugel gleich groß, d. h. es muß eine Engerstellung der Gehirngefäße eingetreten sein. Der erhöhte Blutdruck gleicht die Vasokonstriktion aus, so daß die Gehirndurchblutung gleich bleibt (KUSCHINSKY, LÜLLMANN).

VI. Zusammenfassung

Die Größe eines mittels der Cooper-Sonde gesetzten Kälteherdes im Kaninchenhirn ist von der Gehirndurchblutung abhängig. Als Regulator für die Durchblutung des Gehirns kommen das Gewebs- und Blutgasmilieu, in besonderem Maße aber der Blutdruck in Betracht.

Nach Anschließen der A. carotis communis an das Hg-Manometer wurde zunächst ein Vereisungsherd in der einen Gehirnhälfte bei Ausgangsblutdruck, sodann nach intravenöser Gabe von 1 ml Adrenalin 1:10000 ein Vereisungsherd unter gleichen Bedingungen in der anderen Gehirnhälfte gesetzt.

Wurde der Ausgangsblutdruck um durchschnittlich 50 mm Hg erhöht, so ergab sich ein Kleinerwerden der Eiskugel an der 3 mm - Sonde um 0,4 mm im Mittel.

Der Blutdruck und ein gesetzter Kälteherd im Gehirn verhalten sich also umgekehrt proportional zueinander, d. h. bei durch Adrenalin erhöhtem Blutdruck wird der Kälteherd in gleichem Maße kleiner.

Nach Gabe von Noradrenalin bleibt die Gehirndurchblutung gleich, der Kälteeffekt wird nicht beeinflußt.

VII. Literaturverzeichnis

BROBEIL, A., HÄRTER, O., HERRMANN, E., KRAMER, K.: Vergleichende Untersuchung über das Arteriogramm der Hirngefäße und die Gehirndurchblutung beim Menschen nach KETY und SCHMIDT. Kl. Wschr. 32, 1030-1036 (1954)

GÄNSHIRT, H., TÖNNIS, W.: Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Hirns bei intrakraniellen Tumoren. Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 305-330 (1956)

GERLACH, J., PESCHEL, G., SCHUBERT, E., SPULER, H., STUCKE, K.: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. Zschr. f. d. ges. exp. Med. 140, 248-255 (1966)

KETY, H., SCHMIDT, C. F.: The nitrous oxide methode for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedure, normal values. Journ. of clin. Investigation 27, 476-483 (1948)

KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Pharmakologie Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)

MØLLER, K.: Pharmakologie Verlag Schwabe & Co., Basel/Stuttgart (1966)

NOELL, W.,
SCHNEIDER, M.: Zur Haemodynamik der Gehirndurchblutung bei Liquordrucksteigerung.
Arch.f.Psych.and Z.f.Neurol. 180, 713-730 (1948)

REIN, H.,
SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)

SCHNEIDER, M.: Physiologie der Hirndurchblutung.
Dtsch.Z.f.Nervenheilkunde 162, 113-139 (1948)

SCHNEIDER, M.: Durchblutung und Sauerstoff-Versorgung des Gehirns.
Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschung 19, 3-25 (1953)

Tabelle 1

(Sonde von 3 mm Durchmesser bei x° C - 1 Min. im Hirngewebe)

Abkühlung auf x° C	Blutdruckwerte in mm Hg a) unbeeinflußt b) nach 1 ml Adrenalin i.m.	Durchmesser der Eiskugel (Schublehre)
- 30 - 30	a) 90 - 95 - 100 - 100 b) 130 - 135 - 138 - 132	5,0 mm 4,5 mm
- 40 - 40	a) 70 - 75 - 79 - 76 a) 130 - 135 - 136 - 129	5,3 mm 4,8 mm
- 50 - 50	a) 40 - 38 - 35 - 36 b) 55 - 60 - 65 - 68	6,5 mm 6,2 mm
- 60 - 60	a) 50 - 52 - 51 - 52 b) 55 - 60 - 65 - 61	7,2 mm 7,1 mm
- 60 - 60	a) 87 - 90 - 88 - 87 b) 102 - 105 - 110 - 107	7,2 mm 6,4 mm
- 70 - 70	a) 34 - 33 - 35 - 33 b) 42 - 45 - 48 - 48	8,1 mm 7,9 mm
- 70 - 70	a) 65 - 70 - 68 - 70 b) 80 - 75 - 70 - 65	7,3 mm 7,0 mm

Tabelle 2

(3 mm-Sonde bei x °C - 1/2 Min. im Hirngewebe)

Abkühlung auf x °C	Blutdruckwerte in mm Hg a) unbeeinflußt b) nach 1 ml Adrenalin i.m.	Durchmesser der Eiskugel (Schublehre)
- 30 - 30	a) 85 - 82 - 84 - 84 b) 155 - 160 - 158 - 160	4,5 mm 4,2 mm
- 40 - 40	a) 50 - 45 - 48 - 48 b) 110 - 130 - 128 - 130	5,3 mm 5,0 mm
- 50 - 50	a) 65 - 70 - 71 - 71 b) 140 - 147 - 150 - 148	6,5 mm 5,7 mm
- 60 - 60	a) 85 - 81 - 83 - 85 b) 95 - 96 - 95 - 93	6,5 mm 6,3 mm
- 70 - 70	a) 75 - 78 - 76 - 75 b) 97 - 102 - 100 - 100	6,9 mm 6,6 mm

Tabelle 3

(3 mm-Sonde bei x ° C - 1 Min. im Hirngewebe)

Abkühlung auf x ° C	Blutdruckwerte in mm Hg a) unbeeinflußt b) nach 1 ml Adrenalin i.v.	Durchmesser der Eiskugel (Schublehre)
- 30 - 30	a) 95 - 90 - 95 - 92 b) 132 - 130 - 131 - 132	6,0 mm 5,4 mm
- 50 - 50	a) 65 - 68 - 72 - 70 b) 115 - 117 - 112 - 110	7,1 mm 6,5 mm
- 60 - 60	a) 50 - 48 - 50 - 45 b) 120 - 125 - 122 - 125	7,8 mm 6,2 mm
- 80 - 80	a) 45 - 42 - 41 - 40 b) 95 - 98 - 96 - 95	8,8 mm 8,2 mm
- 100 - 100	a) 75 - 78 - 79 - 80 b) 122 - 123 - 120 - 120	10,0 mm 9,6 mm
- 100 - 100	a) 65 - 70 - 70 - 73 b) 90 - 92 - 95 - 95	10,1 mm 9,8 mm
- 120 - 120	a) 110 - 110 - 112 - 110 b) 165 - 164 - 160 - 162	10,2 mm 9,7 mm

Tabelle 4

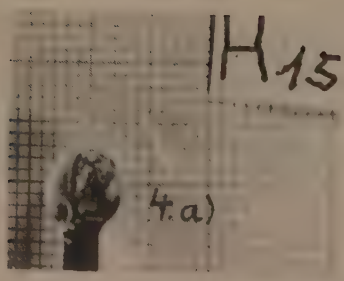
(5 mm-Sonde bei x °C - 1 Min. im Hirngewebe)

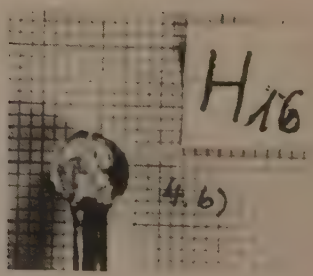
Abkühlung auf x °C	Blutdruckwerte in mm Hg a) unbeeinflußt b) nach 1 ml Adrenalin i.v.	Durchmesser der Eiskugel (Schublehre)
- 30 - 30	a) 87 - 86 - 92 - 90 b) 170 - 168 - 172 - 170	8,5 mm 7,4 mm
- 50 - 50	a) 92 - 87 - 84 - 85 b) 158 - 155 - 152 - 152	11,5 mm 9,9 mm
- 70 - 70	a) 72 - 70 - 68 - 70 b) 95 - 100 - 102 - 100	11,7 mm 10,9 mm
- 90 - 90	a) 82 - 80 - 79 - 80 b) 120 - 126 - 125 - 125	12,5 mm 11,4 mm

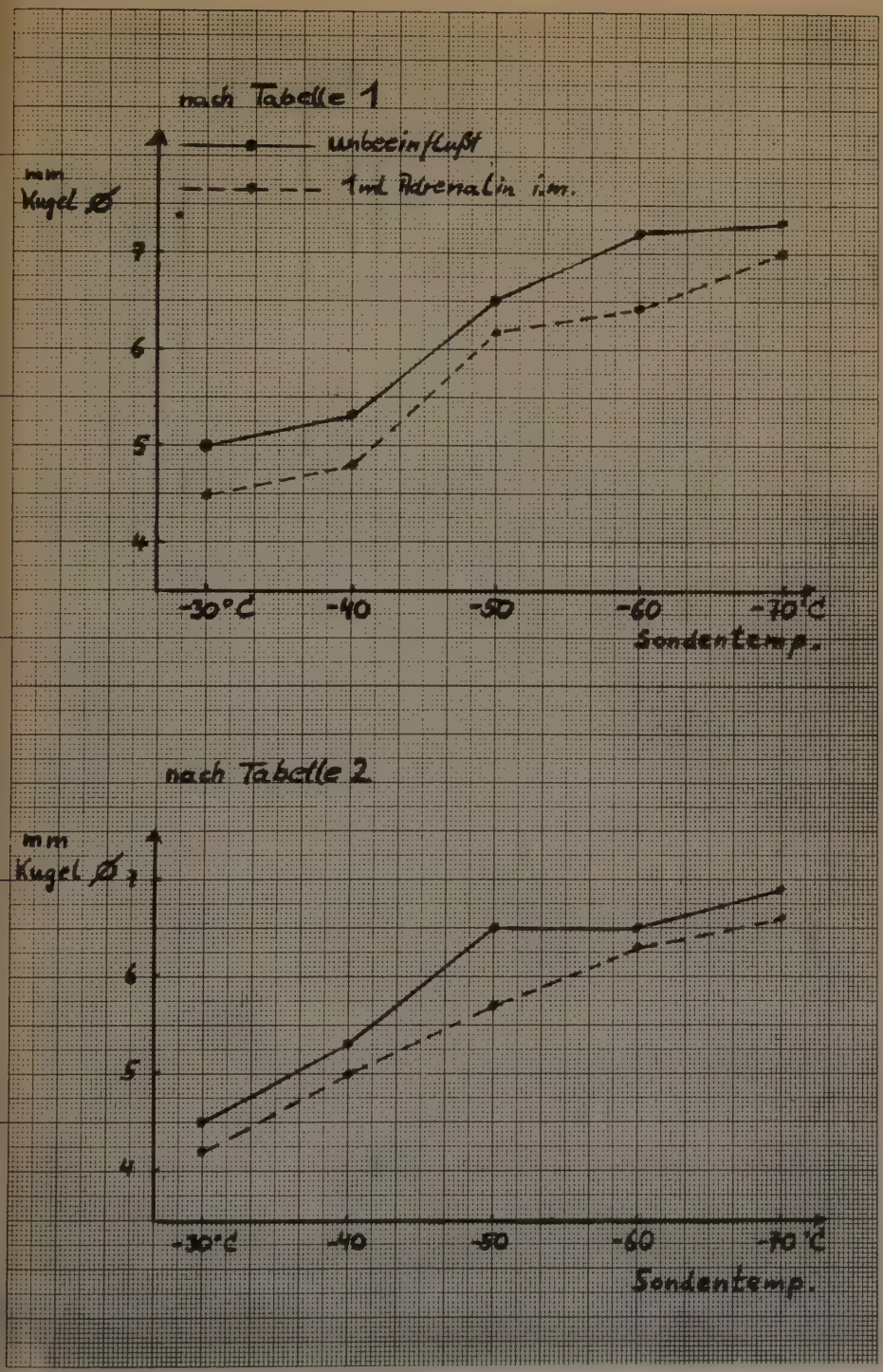
Tabelle 5

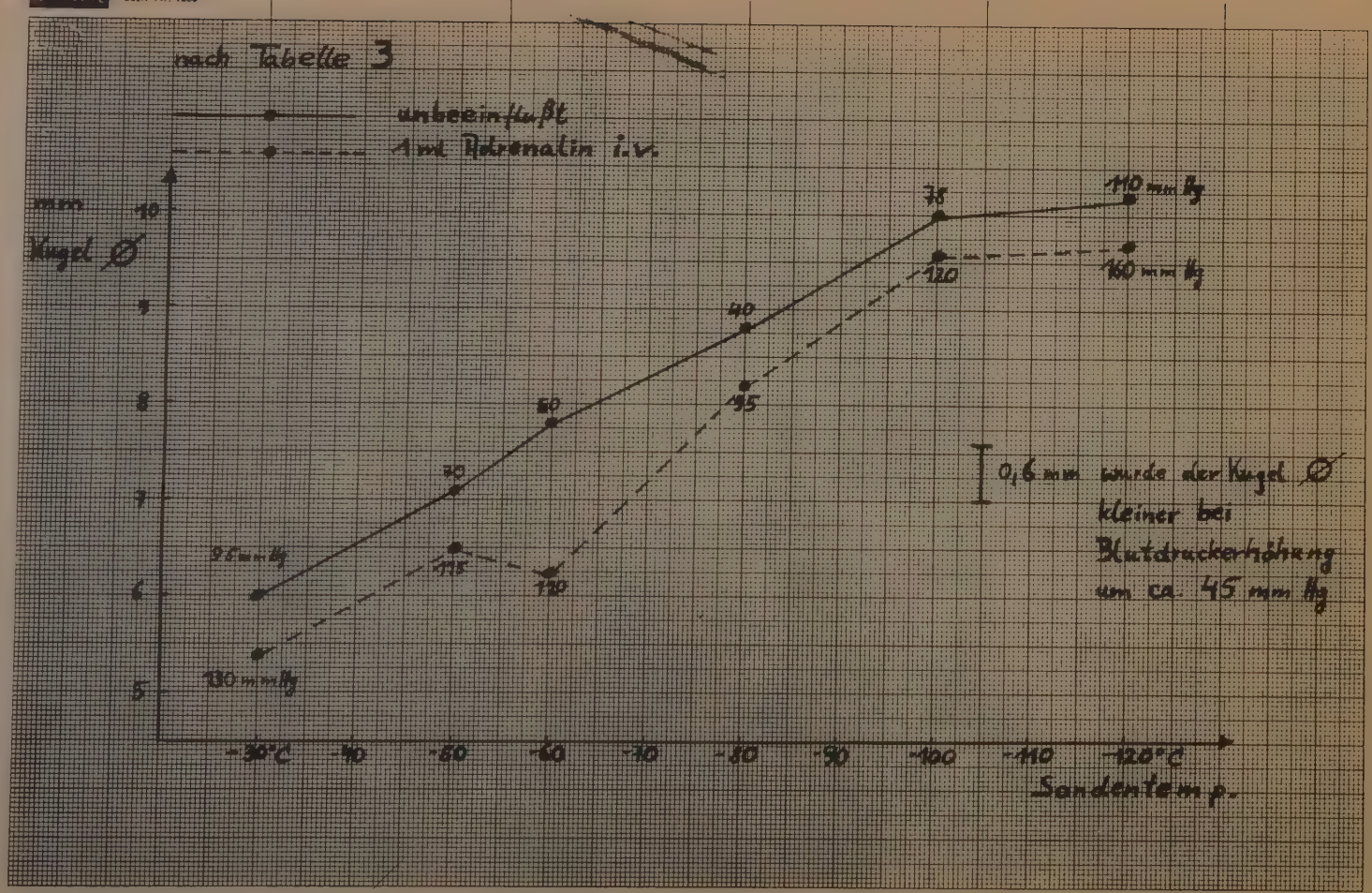
(Bedingungen wie in Tabelle 3, nur bei b) Gabe von 1 ml Noradrenalin i.v. [Arterenol®]).

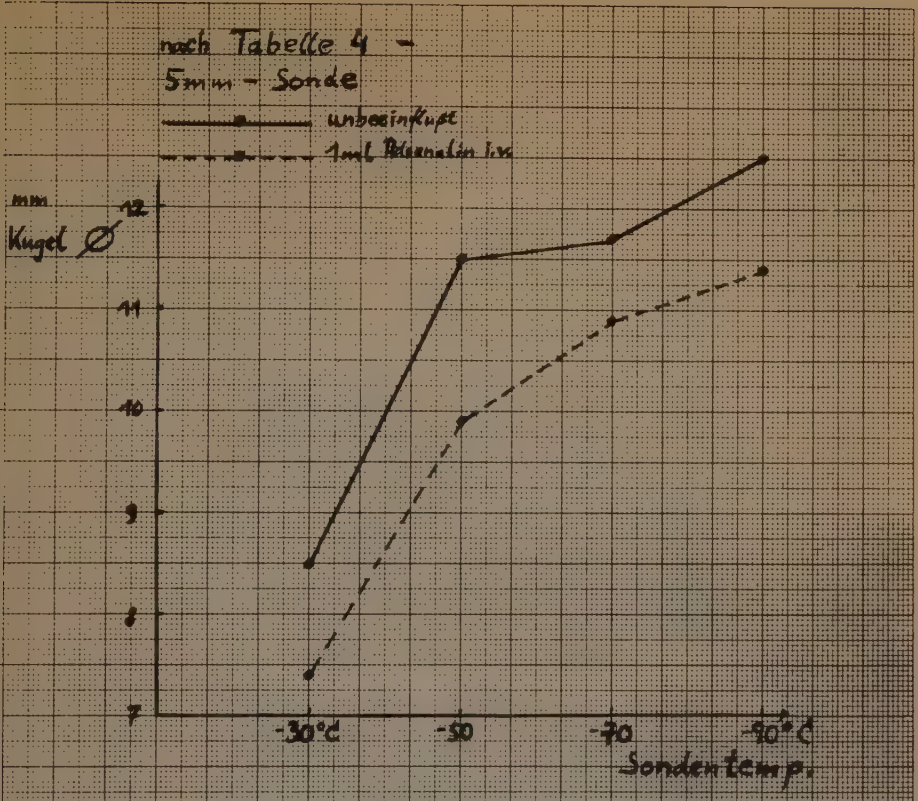
- 30 - 30	1. a) 75 - 72 - 75 - 75 b) 105 - 100 - 102 - 100	5,4 mm 5,4 mm
- 30 - 30	2. a) 60 - 60 - 62 - 60 b) 90 - 95 - 100 - 98	5,0 mm 5,0 mm
- 40 - 40	3. a) 75 - 78 - 80 - 78 b) 130 - 135 - 135 - 132	5,1 mm 5,0 mm
- 60 - 60	4. a) 40 - 42 - 41 - 42 b) 70 - 70 - 72 - 70	6,6 mm 6,5 mm
- 70 - 70	5. a) 50 - 52 - 55 - 55 b) 85 - 80 - 83 - 85	7,2 mm 7,2 mm

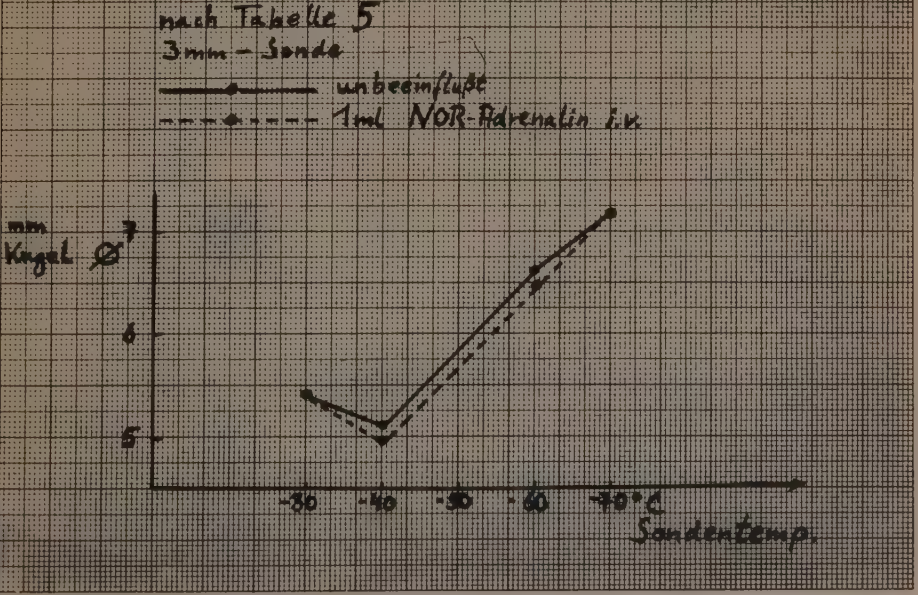





nach Tabelle 1
unbeeinflußt
1ml Adrenalin i.m.
mm
Kugel Ø
7
6
5
4
-30°C
-40
-50
-60
-70°C
Sondentemp.
nach Tabelle 2
mm
Kugel Ø
7
6
5
4
-30°C
-40
-50
-60
-70°C
Sondentemp.


nach Tabelle 3
unbeeinflußt
1 ml Adrenalin i.v.
mm Kugel Ø
10
9
8
7
6
5
95 mm Hg
110 mm Hg
130 mm Hg
70
60
40
75
110 mm Hg
115
130
95
120
160 mm Hg
0,6 mm wurde der Kugel Ø kleiner bei Blutdruckerhöhung um ca. 45 mm Hg
-30°C
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
-110
-120°C
Sondentemp.


nach Tabelle 4 –
5mm – Sonde
unbeeinflußt
1ml Adrenalin i.v.
mm
Kugel Ø
12
11
10
9
8
7
-30°C
-50
-70
-90°C
Sondentemp.


nach Tabelle 5
3mm – Sonde
unbeeinflußt
1ml NOR-Adrenalin i.v.
mm
Kugel Ø
7
6
5
-30
-40
-50
-60
-70°C
Sondentemp.

Best.-Nr. 1280

Herrn Prof. Dr. med. J. Gerlach gilt mein besonders herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und ebenso dafür, daß er mir zu jeder Zeit mit wertvollen und entscheidenden Ratschlägen zur Seite stand. Außerdem möchte ich Herrn Prof. Gerlach für das Anvertrauen der Versuchsgeräte sowie für das Arbeiten in seinem Institute danken.

Auch Herrn Priv. Doz. Dr. H. Spuler bin ich sehr zu Dank verpflichtet. Er hat mich in freundlichster Weise bei der Durchführung der Arbeit, besonders bei technischen Problemen, unterstützt.

L e b e n s l a u f

Am 6. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Georg Alexander Hansen und seiner Ehefrau Irene, geb. Stölzel, in Berlin-Oranienburg geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Michelau/Oberfranken von 1945 - 1949 war ich bis 1952 Schüler der Internatsschule Salem. In Coburg war 1959 die Schulzeit mit dem Abitur abgeschlossen. Zur Ableistung meiner Wehrpflicht wurde ich von 1959 bis zum Frühjahr 1961 nach Hannover eingezogen.

Medizin studierte ich von 1961 - 1967:
Vorphysikum 1962 in Freiburg/Breisgau,
Physikum 1964 in Marburg/Lahn,
darauf folgten drei Semester in Kiel und ab Wintersemester 1965/66 bin ich Student der Universität Würzburg.

Mein Staatsexamen legte ich im August 1967 an der Universität Würzburg ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karsten Hansen.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143